

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении ревматических заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 55.

хондропротекторный эффект, что обусловлено его способностью ингибировать металлопротеиназы и процессы апоптоза, оказывающих разрушающее действие на хрящевую ткань.

Нимесулид обладает достаточно высокой биодоступностью (80% препарата всасывается в ЖКТ) и коротким периодом полувыведения из плазмы крови (3 ч). Этот препарат выводится в основном через почки, и не аккумулируется в организме. Применение нимесулида не требует изменения дозировки при лечении пациентов пожилого возраста и с умеренными нарушениями почечной функции. Важным моментом является отсутствие у нимесулида взаимодействия с варфарином, что позволяет назначать его больным, нуждающимся одновременно в длительной антикоагулянтной терапии.

Результаты исследования по определению оптимальной дозы нимесулида в лечении ОА показали, что наиболее выраженный эффект наблюдается при его применении в дозе по 100 мг 2 раза в сутки (Bourgeois et al.). Использование нимесулида в более высоких дозах не обеспечивало повышения эффективности терапии, а в более низких — приводило к ее снижению. Таким образом, нимесулид применяется в простой и понятной для всех дозировке.

Результаты нескольких исследований показали, что в лечении ОА эффективность нимесулида в дозировке 100 мг 2 раза в сутки эквивалентна таковой диклофенака в дозировке 50 мг 3 раза в сутки, напроксена в дозировке 500 мг 2 раза в сутки, этодолака в дозировке 300 мг 2 раза в сутки. Эти данные подтвердили и результаты метаанализа шести клинических исследований, которые продемонстрировали сопоставимую эффективность нимесулида (100 мг 2 раза в сутки) и других НПВП — пироксикама, кетопрофена, напроксена, этодолака и диклофенака при лечении ОА. При этом отмечена лучшая переносимость нимесулида (Wober et al.). Интересно, что нимесулид в дозе 100 мг дважды в сутки также эффективен в лечении ОА, как и флурбипрофен в дозе 100 мг/сут, который относится к наиболее сильным НПВП (Renzi et al.).

В небольшом исследовании, в котором сравнили эффективность нимесулида и диклофенака у пациентов с ОА коленного и бедренного суставов, показана одинаковая эффективность нимесулида и диклофенака, однако 2/3 пациентов после окончания исследования предпочли принимать нимесулид (E. Huskisson et al., 1999).

В ходе сравнительного исследования с использованием нимесулида и целекоксиба, нимесулид оказывал более ранний по сравнению с диклофенаком анальгезирующий эффект и обеспечивал более частое достижение этого эффекта (53,4 против 46,7% в группе целекоксиба) (Bianchi, Brogginì et al., 2003).

Обсуждая вопросы безопасности лечения нимесулидом, напомним, что его применение было сопряжено с меньшей частотой изъязвлений слизистой оболочки желудка по сравнению с диклофенаком (2,4 против 7,3%) и лучшей переносимостью (Porto et al.).

Меньшая частота побочных реакций со стороны ЖКТ отмечена и при сравнении нимесулида с напроксеном.

В крупном исследовании по фармаконадзору, в котором анализировали данные о серьезных побочных эффектах со стороны ЖКТ, печени, почек и сердечно-сосудистой системы при применении различных НПВП в лечении ОА в течение 5 лет, показано, что применение кетопрофена, диклофенака, нимесулида и напроксена в целом было сопряжено с невысокой частотой нежелательных явлений (максимальный показатель — 0,78 случая на 1 млн ежедневных доз зарегистрирован для кетопрофена). Наиболее низкая частота побочных явлений была показана для нимесулида (0,52 случая на 1 млн ежедневных доз) и напроксена (Lareyre-Metre et al., 2013).

Согласно результатам итальянского исследования с участием 588 тыс. пациентов, посвященного вопросам безопасности НПВП, для нимесулида и целекоксиба был характерен наименьший относительный риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с напроксеном, ибупрофеном, мелоксикамом, диклофенаком, эторикоксибом (Castellsagne et al., 2013).

Собственный практический опыт и результаты множества исследований позволяют сделать вывод о том, что нимесулид обеспечивает быстрый и выраженный обезболивающий эффект при низкой вероятности развития побочных реакций со стороны ЖКТ. В настоящее время нимесулид является одним из самых эффективных НПВП и хорошо переносится пациентами.

На основании вышеизложенного можно сформулировать несколько простых, но важных правил, которые помогут практическому врачу повысить эффективность и безопасность НПВП-терапии при ревматических заболеваниях:

- необходимо правильно выбирать препарат с учетом заболевания пациента, факторов риска, доказательной базы;
- назначать следует низкие дозы НПВП, использование которых сопряжено с низким риском развития побочных эффектов;
- не следует назначать НПВП на длительные сроки непрерывно, оптимальной тактикой является назначение курсами на максимально короткие сроки;
- важно точно установить происхождение неблагоприятных симптомов и не отказываться от НПВП-терапии в случае, если эти симптомы вызваны другими причинами;
- перед назначением НПВП-терапии и в процессе ее проведения следует тщательно оценивать соотношение «польза/риск».

С уверенностью можно сказать, что польза от терапии ревматических заболеваний с помощью НПВП при правильном выборе тактики лечения и препарата в большинстве ситуаций превышает возможные риски. Полученные на сегодня данные свидетельствуют, что мы можем замедлить прогрессирование ревматических заболеваний при условии назначения своевременной патогенетической терапии, и это должно стать нашим будущим.

Подготовили **Наталья Очеретяная**
и **Игорь Кравченко**



А.И. Дядик, д.м.н. профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Нейропсихические проявления при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное заболевание соединительной ткани с многообразными дефектами иммунной регуляции, характеризующимися нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран, с образованием аутоантител к этим структурам.

Аутоантитела (ауто-Ат) обуславливают поражение различных органов и систем как непосредственным воздействием на мишени (антиэритроцитарные, антитромбоцитарные, антилимфоцитарные и др.), так и опосредованно через формирование иммунных комплексов (ИК) в циркуляции и депозицию их в различные структуры или формирование ИК in situ с активацией каскадных систем, индукцией воспалительного ответа и развитием клинической картины, характеризующейся широким спектром и разнообразными проявлениями, неоднозначным клиническим течением и прогнозом, а также ответом на проводимую терапию.

Эпидемиология

СКВ является одним из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний соединительной ткани. Распространенность СКВ в различных регионах мира довольно широко варьирует — от 12,5 случаев на 100 тыс. населения в Англии до 39 и 40 на 100 тыс. в Швеции и США соответственно. Среди лиц женского пола в возрасте от 18 до 65 лет СКВ наблюдается в 200 случаях на 100 тыс. человек.

Представлены убедительные данные о существенном повышении распространенности заболевания за последние три-четыре десятилетия. Так, M. Urowitz и D. Gladman (2008) отметили повышение распространенности СКВ более чем в 3 раза за последние четыре десятилетия. В возрастных группах от 15 до 64 лет заболеваемость СКВ у женщин в 6–10 раз превышает таковую у мужчин. В то же время у лиц младше 15 и старше 65 лет половые различия в заболеваемости нивелируются.

Этиология и патогенез

Этиология СКВ остается не установленной. В последние годы наблюдается интенсификация исследований, посвященных изучению роли вирусной инфекции в развитии СКВ, что объясняется установлением наличия отчетливых взаимоотношений молекулярной иммунологической мимикрии между протеинами вируса Эпштейна-Барр и некоторыми ауто-Ат при волчанке у человека и экспериментальных животных.

Представлены довольно веские доказательства наличия генетической предрасположенности к СКВ у человека. Показаны наличие семейной и этнической предрасположенности к СКВ и связь заболевания с различными генетическими факторами. Так, если заболеваемость СКВ в общей популяции варьирует от 1:10 000 до 1:1000 населения, то у родственников первой степени родства она составляет от 1:250 до 1:20. Заболеваемость СКВ у монозиготных близнецов достигает ≥60%, а у дизиготных приближается к таковой у родственников первой степени родства. У лиц негроидной расы заболеваемость СКВ в 3 раза выше, чем у лиц европеоидной расы.

Среди генетических факторов, определяющих предрасположенность к развитию СКВ, ведущее место отводится генам главного комплекса гистосовместимости. У больных СКВ наблюдается превалирование определенных гаплотипов HLA системы I, II и III классов, при наличии которых существенно повышается риск развития заболевания.

Существенное превалирование СКВ у женщин репродуктивного возраста свидетельствует об определенной роли половых

гормонов в развитии СКВ. Представлены доказательства нарушения метаболизма эстрогенов у больных СКВ и их родственников.

В патогенезе СКВ ведущее место отводится иммунным механизмам. При этом наблюдается изменение практически всех иммунокомпетентных клеток.

СКВ ассоциируется с многообразием клеточных иммунологических нарушений, особое место среди которых занимают Т-клеточные дефекты, включающие уменьшение количества циркулирующих Т-лимфоцитов, нарушение уровней и функциональной активности их субпопуляций. Наблюдаемый при СКВ дефицит супрессорной функции обуславливает повышение синтеза Ат и продукции ауто-Ат.

Важное место в развитии и прогрессировании СКВ отводится нарушениям системы цитокинов, участвующих в клеточно-опосредованных иммунных реакциях.

Характерной особенностью СКВ являются разноплановые В-клеточные нарушения, характеризующиеся гиперреактивностью В-лимфоцитов.

Важный фактор патогенеза СКВ — нарушение процессов, регулирующих толерантность к аутоантигенам, следствием чего является продукция широкого спектра ауто-Ат.

Представленный выше широкий спектр иммунных нарушений обуславливает гетерогенный и поликлональный ауто-Ат ответ, среди этих нарушений для СКВ наиболее специфичными являются антинуклеарные Ат, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклеопротеиновые комплексы.

Диагностика СКВ

Диагностика СКВ (особенно в начальной стадии заболевания) нередко представляет существенные трудности, что обусловлено широким спектром клинических и лабораторных проявлений и их различными комбинациями, а также значимыми различиями в характере начала заболевания — острое, подострое, исподволь.

Для диагностики (классификации) СКВ широко используются приведенные ниже критерии Американской ревматологической ассоциации 1982 г., дополненные Американской коллегией ревматологов в 1997 г.

1. Скуловая сыпь.
 2. Дискоидная сыпь.
 3. Фотосенсибилизация.
 4. Язвы слизистой рта и/или носоглотки.
 5. Артриты.
 6. Серозиты (плеврит, перикардит).
 7. Поражение почек (персистирующая протеинурия, превышающая 0,5 г/сут, клеточные цилиндры).
 8. Неврологические нарушения (судорожные припадки, психозы).
 9. Гематологические нарушения (гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения).
 10. Иммунологические нарушения (Ат к ДНК, анти-Sm-Ат, антифосфолипидные Ат).
 11. Антинуклеарные Ат.
- Диагноз СКВ считается достоверным при наличии четырех и более из перечисленных выше одиннадцати критериев, выявляемых одновременно или последовательно, или в течение всего периода наблюдения (чувствительность критериев — 96%, специфичность — 96%).



А.И. Дядык

Прогноз и летальность

В последние четыре десятилетия отмечено существенное увеличение выживаемости больных СКВ:

- 1940-1960 гг. — 5- и 10-летняя выживаемость составила соответственно <50 и <10%;
- 1990-2000 гг. — 10- и 20-летняя выживаемость составила 75-85 и 70% соответственно;
- по данным крупных проспективных исследований конца XX века — Европейского (1000 больных СКВ) и Канадского (644 пациента с СКВ), 5-летняя выживаемость составила соответственно 95 и 93%.

Существенный прогресс в прогнозе СКВ объясняется целым рядом факторов, включающих раннюю диагностику заболевания и своевременную адекватную терапию, строго обоснованное назначение глюкокортикоидов, препаратов цитотоксического действия, выбора их оптимальных дозировок и комбинаций, обеспечивающих высокую лечебную эффективность с низким уровнем побочных эффектов, более широкое применение противоопухолевых препаратов, использование эффективных антибактериальных, антигипертензивных, антиангинальных, антикоагулянтных и гиполипидемических средств, а также широкого и эффективного использования терапии замещающей почки (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек).

Нейропсихические проявления

Симптомы поражения нервной системы наблюдаются у большинства больных СКВ на разных стадиях заболевания (чаще в первые годы). Их происхождение, характер, особенности течения широко варьируют. Они могут быть отражением патологических процессов в любом из отделов центральной и периферической нервной системы с широким спектром клинических проявлений, варьирующих по тяжести: от недомогания, утомляемости, общей слабости, депрессии и нарушения внимания до эпилептических припадков, инсультов и комы.

Важным представляется разграничение первичных психоневрологических симптомов, обусловленных непосредственно волчаночными патогенетическими механизмами, от вторичных, развитие которых связано с метаболическими нарушениями, побочным действием лекарственных препаратов или присоединением инфекции.

Первичные нейропсихические нарушения, т.е. обусловленные непосредственно волчаночными механизмами, составляют около 60%, вторичные — около 40%.

У части больных психоневрологические симптомы могут быть первыми проявлениями заболевания, что существенно затрудняет своевременную диагностику и ухудшает прогноз. У ряда пациентов (особенно молодого возраста) запоздалая диагностика сопряжена с такой проблемой, как нарушение социальной адаптации. У части больных особенности поражения определяют характер течения СКВ, качество жизни пациентов и прогноз.

В последние десятилетия вполне оправданно активно изучаются различные

проблемы нейропсихических проявлений, включающие их патогенез, клиническую диагностику, лечебную тактику и прогноз. Одним из одиннадцати критериев диагностики (классификации) СКВ, представленных выше, являются нейропсихические проявления, включающие судорожные (эпилептические) припадки и психозы при отсутствии приема ряда лекарственных препаратов, или такие метаболические расстройства, как уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения.

В 1999 г. Номенклатурный комитет Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) предложил дефиниции нейропсихических синдромов, развитие которых возможно при СКВ. Они включают следующие патологии.

Центральная нервная система:

- асептический менингит;
- цереброваскулярная болезнь;
- когнитивная дисфункция;
- головная боль;
- некоординированные движения (хорея);

Периферическая нервная система:

- автономные нарушения;
- мононейропатия;
- краниальная нейропатия;
- плексопатия;
- полинейропатия;
- острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия;
- myasthenia gravis.

В Рекомендациях EULAR 2010 г., посвященных мониторингованию больных с СКВ в клинической практике, указывается, что всех пациентов с СКВ должны мониторировать на наличие нейропсихических симптомов (такие как эпилептические припадки, парестезии, слабость, головная боль, депрессия, нарушение концентрации, снижение памяти, многоочаговые поражения головного и спинного мозга, миопатии, психопатические расстройства, снижение когнитивной функции).

Морфология

При морфологическом исследовании различных отделов нервной системы у больных СКВ выявляется демиелинизация нервных проводников и периферических нервов, фибриноидная и гиалиновая дегенерация эндотелия, периваскулярные инфильтраты, микроинфаркты в коре головного мозга и в других его отделах, в перикапиллярной микроглии, реже — микрогеморагии, некроз мелких артерий, артериол, фибриновые тромбы в них.

Распространенность

Частота нейропсихических проявлений при СКВ и удельный вес отдельных симптомов (синдромов) довольно широко варьируют в различных сообщениях, что обусловлено изучением неоднородных групп больных и использованием неунифицированных методик для их диагностики. В большинстве сообщений нейропсихическая симптоматика наблюдается у 28-40% пациентов с СКВ.

Результаты анализа нейропсихических синдромов, приведенные M. Govoni et al., у репрезентативной группы больных СКВ (989 человек, у 326 из которых имели место нейропсихические проявления) дают определенные представления о частоте ряда нейропсихических проявлений:

- головная боль — 26,1%;
- цереброваскулярные осложнения — 22,7%;
- депрессия — 8,9%;
- эпилептические припадки — 14,4%;
- когнитивная дисфункция — 16,4%.

По данным J. Hanley et al., эпилептические припадки наблюдались у 4,6% из 1631 больного с СКВ.

Факторы риска и патогенез

Факторы риска развития нейропсихических проявлений при СКВ включают следующее:

- генерализованную активность СКВ, низкие плазменные уровни 3 и 4 фракций комплемента, высокий индекс повреждения;
- наличие антифосфолипидных антител, волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидного синдрома;
- наличие в анамнезе различных нейропсихических проявлений (особенно инсультов и эпилептических припадков);
- livedo reticularis, кожный васкулит;
- артериальную гипертензию, васкулопатию сонных артерий, гипер- и дислипидемию.

Патогенез различных нейропатических проявлений СКВ неоднозначен. Важное место в их развитии отводится ауто-Ат (АФЛ, анти-ДНК, антинуклеарным, цитотоксическим), иммунным комплексам, провоспалительным цитокинам. В повреждении нейронов ведущее место отводится нарушению гематоэнцефалического барьера и проникновению нейротоксических ауто-Ат.

Диагностика

На сегодня не существует ни одного высокочувствительного и специфического диагностического теста для нейропсихических проявлений СКВ, и при выборе диагностических методов необходим индивидуальный подход в каждом случае. Наряду с активностью заболевания, серологическими маркерами необходима оценка неврологического и психического статуса пациента.

В некоторых случаях показано исследование спинномозговой жидкости, проведение компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии.

В декабре 2010 г. опубликованы Рекомендации EULAR, посвященные ведению больных СКВ с нейропсихическими проявлениями (EULAR recommendation for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychotic manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs).

Важно представить основные положения этих рекомендаций, касающиеся характеристики ряда нейропсихических проявлений и лечебных подходов с целью их профилактики и лечения.

Стратегические лечебные подходы при нейропсихических синдромах у больных СКВ

Особенности лечебной тактики определяются характером патогенетических механизмов, обусловивших развитие нейропсихической симптоматики. Если нейропсихические проявления становятся причиной воспалительных волчаночных процессов (особенно асептический менингит, неврит зрительного нерва, миелит, периферическая нейропатия, психоз, рефрактерные эпилептические припадки, острое нарушение ориентации) и ассоциируются с генерализованной активностью волчанки, то следует проводить активную иммуносупрессивную терапию (АИТ), включающую глюкокортикоиды (самостоятельно) или в комбинации с препаратами цитотоксического действия (азатиоприн или циклофосфамид). При резистентности к АИТ возможна ее комбинация с плазмаферезом или внутривенное введение иммуноглобулинов, или применение ритуксимаба (анти-CD-20 моноклональные антитела).

Антитромботическая терапия (в первую очередь антикоагулянты) показана при нейропсихических проявлениях СКВ, обусловленных тромбозом эмболическими процессами (прежде всего цереброваскулярными, невритом зрительного нерва, хореей, миелопатией), ассоциированными с антифосфолипидными антителами.

Кардиоваскулярные поражения (КВП)

Атеросклеротические/тромботические/эмболические КВП довольно часто

отмечаются у больных СКВ. Редко наблюдаются геморрагические инсульты, а также очень редко инсульты, обусловленные васкулитом. В связи с этим при отсутствии активности заболевания АИТ малоприменима. При наличии антифосфолипидного синдрома или антифосфолипидных антител с целью первичной или вторичной профилактики атеросклеротических/тромботических/эмболических КВП показано длительное применение пероральных антикоагулянтов, статинов и при необходимости антигипертензивных препаратов.

Эпилептические припадки (ЭП)

Однократные ЭП не являются редкостью при СКВ и обычно ассоциируются с активностью заболевания. Рецидивы ЭП наблюдаются относительно редко. При наличии ЭП необходимо исключение структурных поражений головного мозга. При рецидивах ЭП показана длительная антиэпилептическая терапия. При отсутствии активности заболевания не показана АИТ. При наличии антифосфолипидных антител следует рассмотреть возможность применения пероральных антикоагулянтов.

Нарушение координации движений (хорея)

Хорея при СКВ часто ассоциируется с наличием антифосфолипидных антител и/или антифосфолипидного синдрома. В большинстве случаев наблюдается единственный эпизод хореи, прекращающийся в течение нескольких дней или месяцев. Обычно эффективна симптоматическая терапия, включающая антагонисты дофамина. При наличии высокой активности заболевания и/или антифосфолипидного синдрома показано проведение АИТ и применение пероральных антикоагулянтов.

Острое нарушение ориентации

Первоначально необходимо исследование спинномозговой жидкости для исключения инфекции и/или метаболических нарушений. В тяжелых случаях при высокой активности СКВ показано проведение АИТ.

Выраженная депрессия и психоз

Развитие депрессии нередко выявляется у больных СКВ, а психозы наблюдаются редко. Психозы, обусловленные глюкокортикоидной терапией, являются редкостью. При психозах волчаночного происхождения показано проведение АИТ.

Миелопатия

При развитии миелопатии показано проведение АИТ, включающей сверхвысокие дозы глюкокортикоидов (пульс-терапия) и внутривенное применение циклофосфамида. С целью профилактики рецидивов необходимо назначение поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Краниальная нейропатия

Наиболее часто в волчаночный процесс вовлекаются восьмой, третий, четвертый и реже — пятый и седьмой черепно-мозговые нервы. Глазная нейропатия включает воспалительный оптический неврит и ишемическую/тромботическую нейропатию. Часто имеет место билатеральное поражение. Лечебная тактика включает АИТ в виде пульс-терапии метилпреднизолоном и внутривенного введения циклофосфамида. С целью профилактики обострений необходимо проведение поддерживающего иммуносупрессивного лечения.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия включает полинейропатию и реже мононейропатию, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию, myasthenia gravis, плексопатию, проявляющиеся нарушением чувствительности, болевым синдромом, мышечной слабостью или атрофией. В большинстве случаев хороший клинический эффект достигается под влиянием комбинации глюкокортикоидов с препаратами цитотоксического действия.

Список литературы находится в редакции. 3